

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg kapsułki twarde
Rivastigmine HEXAL 3 mg kapsułki twarde
Rivastigmine HEXAL 4,5 mg kapsułki twarde
Rivastigmine HEXAL 6 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera wodorowinian rywastygminy w ilości odpowiadającej 1,5 mg rywastygminy.
Każda kapsułka zawiera wodorowinian rywastygminy w ilości odpowiadającej 3 mg rywastygminy.
Każda kapsułka zawiera wodorowinian rywastygminy w ilości odpowiadającej 4,5 mg rywastygminy.
Każda kapsułka zawiera wodorowinian rywastygminy w ilości odpowiadającej 6 mg rywastygminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Proszek o barwie od zbliżonej do białej do jasnożółtej, w żółtej kapsułce złożonej z dwóch cylindrycznych części, z czerwonym nadrukiem „RIV 1.5 mg” na jednej z nich.

Proszek o barwie od zbliżonej do białej do jasnożółtej, w pomarańczowej kapsułce złożonej z dwóch cylindrycznych części, z czerwonym nadrukiem „RIV 3 mg” na jednej z nich.

Proszek o barwie od zbliżonej do białej do jasnożółtej, w czerwonej kapsułce złożonej z dwóch cylindrycznych części, z czerwonym nadrukiem „RIV 4.5 mg” na jednej z nich.

Proszek o barwie od zbliżonej do białej do jasnożółtej, w czerwono-pomarańczowej kapsułce złożonej z dwóch cylindrycznych części, z czerwonym nadrukiem „RIV 6 mg” na jednej z nich.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego.
Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby kontrolującej regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Dawkowanie

Rywastygminę należy podawać dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Kapsułki należy połykać w całości.

Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

Ustalanie dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez co najmniej dwa tygodnie leczenia, można ją zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększenie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Jeśli podczas leczenia pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona obserwuje się działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utratę apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia), mogą one ustąpić po pominięciu jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawkę dobową należy czasowo zmniejszyć do poprzedniej dobrze tolerowanej dawki lub przerwać leczenie.

Dawka podtrzymująca

Dawka skuteczna wynosi od 3 do 6 mg dwa razy na dobę. W celu uzyskania maksymalnego działania leczniczego pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując największą, dobrze tolerowaną dawkę. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie weryfikować działanie terapeutyczne rywastygminy, zwłaszcza u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w razie braku oznak działania terapeutycznego.

Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie rywastygminą. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

Wznowienie leczenia

Jeśli podawanie produktu leczniczego przerwano na dłużej niż trzy dni, leczenie należy wznowić, podając dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Optymalną dawkę należy wówczas ustalać w sposób wyżej opisany.

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych zależnych od dawki. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jednak rywastygminę w kapsułkach można stosować w tej populacji pacjentów pod warunkiem ścisłego monitorowania (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Stosowanie rywastygminy u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu choroby Alzheimera.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminy, inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu zastosowania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się na ogół wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż trzy dni, należy wznowić je stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę w celu zmniejszenia możliwości wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Możliwe jest wystąpienie reakcji skórnych w miejscu zastosowania plastra z rywastygminą, zazwyczaj o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Reakcje te same w sobie nie stanowią objawu uczulenia. Jednakże stosowanie plastra z rywastygminą może prowadzić do alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, jeśli reakcje w miejscu zastosowania rozprzestrzeniają się poza powierzchnię plastra, w przypadku dowodów na intensywniejszą reakcję miejscową (np. nasilony rumień, obrzęk, grudki, pęcherzyki) oraz jeśli objawy nie ulegają znaczącej poprawie w ciągu 48 godzin po usunięciu plastra. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania, wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z alergicznym zapaleniem skóry (rozproszonym) po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórnie). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: W krótkim czasie po zwiększeniu dawki obserwowano działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona). Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W innych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W przypadku ciężkich wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawki, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. Niektóre przypadki ciężkich wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Okazało się, że występowały one zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub zastosowaniu dużych dawek rywastygminy.

Rywastygminę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy), patrz punkt 4.8.

U pacjentów leczonych niektórymi inhibitorami cholinoesterazy, w tym rywastygminą, w badaniu elektrokardiograficznym może wystąpić wydłużenie odstępu QT. Rywastygmina może powodować bradykardię, co stanowi czynnik ryzyka wystąpienia *torsade de pointes*, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Zaleca się ostrożność w wypadku pacjentów z wcześniej występującym wydłużeniem odstępu QT, pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT oraz pacjentów z grupy większego ryzyka wystąpienia *torsade de pointes*; na przykład tych z niewyrównaną niewydolnością serca, po niedawnym zawale serca, z bradyarytmią, skłonnością do hipokalemii czy hipomagnezmem lub stosujących jednocześnie produkty lecznicze znane z powodowania wydłużenia odstępu QT i/lub *torsade de pointes*. Wymagane może być także monitorowanie stanu klinicznego (EKG) (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Rywastygmina może zwiększać wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, bądź u pacjentów z predyspozycjami do tych chorób.

Inhibitory cholinoesterazy należy przepisywać ostrożnie pacjentom z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych chorób.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z ciężkim otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera lub choroby Parkinsona, innymi rodzajami otępienia lub innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. związanym z wiekiem pogorszeniem funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania produktu w tych grupach pacjentów.

Podobnie jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskineza, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia: 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących ustalania dawki wg indywidualnej tolerancji. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Rivastigmine HEXAL w tej populacji pacjentów, konieczne jest ściśle monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rywastygmina, jako inhibitor cholinoesterazy, może zwiększać działanie środków zwiotczających mięśnie typu sukcyńlocholiny, stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne i możliwe działanie addytywne, rywastygminy nie należy stosować jednocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi. Rywastygmina może zakłócać działanie przeciwcholinergicznym produktów leczniczych (np. oksybutyniny, tolterodyny).

Działania addytywne prowadzące do bradykardii (która może skutkować omdleniem) zgłaszano po zastosowaniu różnych leków beta-adrenolitycznych (w tym atenololu) podawanych w skojarzeniu z rywastygminą. Uważa się, że leki beta-adrenolityczne wpływające na układ krążenia stanowią największe ryzyko występowania tego typu działań; należy jednak zaznaczyć, że podobne wypadki zgłaszano również w przypadku pacjentów stosujących inne leki beta-adrenolityczne. Z tego względu należy zachować ostrożność podając rywastygminę w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi, jak również innymi lekami wywołującymi bradykardię (np. lekami antyarytmicznymi klasy III, antagonistami kanału wapniowego, glikozydami naparstnicy, pilokarpiną).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu torsade de pointes, leczenie rywastygminą w skojarzeniu z produktami leczniczymi wywołującymi wydłużenie odstępu QT lub *torsade de pointes*, takimi jak leki antypsychotyczne - tj. niektóre fenotiazyny (chloropromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cysapryd, cytalopram, difemanil, erytromycyna i.v., halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna - wymaga zachowania ostrożności i może wymagać monitorowania stanu klinicznego (EKG).

W badaniach u zdrowych ochotników nie obserwowano interakcji farmakokinetycznej pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem lub fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W przypadku jednoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny nie obserwowano działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Biorąc pod uwagę metabolizm rywastygminy, nie należy spodziewać się interakcji metabolicznych z innymi produktami leczniczymi, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U zwierząt ciężarnych rywastygmina i/lub metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy to samo dzieje się u ludzi. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach około- i pourodzeniowych u szczurów obserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

U zwierząt rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo, czy rywastygmina przenika do mleka kobiecego, dlatego pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie zaobserwowano szkodliwego działania rywastygminy na płodność ani zdolności reprodukcyjne szczurów (patrz punkt 5.3). Działanie rywastygminy na płodność ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ADR) są zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), zwłaszcza podczas ustalania dawki. W badaniach klinicznych stwierdzono, że kobiety są bardziej podatne od mężczyzn na wystąpienie działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego i zmniejszenie masy ciała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo rzadko	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często Często Częstość nieznana	Jadłowstręt Zmniejszone łaknienie Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne Często Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Pobudzenie Splątanie Lęk Koszmary nocne Bezsennność Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Ból głowy Senność Drżenie Omdlenie Napady drgawkowe Objawy pozapiramidowe (w tym nasilenie objawów choroby Parkinsona)
Zaburzenia serca Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok zatokowo-komorowy, migotanie przedsionków i tachykardia) Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Ból brzucha i niestrawność Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki W niektórych przypadkach ciężkie wymioty wiązały się z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbędne często Częstość nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynnościowych wątroby Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Rzadko Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd, alergiczne zapalenie skóry (rozproszone)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często Często Niezbędne często	Uczucie zmęczenia i osłabienie Złe samopoczucie Upadek
Badania diagnostyczne Często	Zmniejszenie masy ciała

Dodatkowo obserwowano po zastosowaniu produktu leczniczego Rivastigmine system transdermalny następujące działania niepożądane: majaczenie, gorączka, zmniejszenie apetytu, nietrzymanie moczu (często), nadpobudliwość psychoruchowa (niezbędne często), rumień, pokrzywka, pęcherzyki, alergiczne zapalenie skóry (częstość nieznana).

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane w czasie badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą w kapsułkach.

Tabela 2

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często Często	Zmniejszone łaknienie Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne Często Często Często Często Często Częstość nieznana	Bezsensowność Lęk Niepokój ruchowy Omamy wzrokowe Depresja Agresja
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Często Często Często Często Często Często	Drżenie Zawroty głowy Senność Ból głowy Choroba Parkinsona (nasilenie) Spowolnienie ruchowe Dyskineza Hipokineza

Często Niezbyt często	Sztywność typu „koła zębatego” Dystonia
Zaburzenia serca Często Niezbyt często Niezbyt często Częstość nieznana	Bradykardia Migotanie przedsionków Blok przedsionkowo-komorowy Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe Często Niezbyt często	Nadciśnienie Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Bardzo często Często Często Często	Nudności Wymioty Biegunka Ból brzucha i niestrawność Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Alergiczne zapalenie skóry (rozproszone)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często Często Często Często	Upadek Uczucie zmęczenia i osłabienie Zaburzenia chodu Chód parkinsonowski

Następujące dodatkowe działanie niepożądane obserwowano w badaniu u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona leczonych plastrami z rywastygminą: pobudzenie (często).

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem produktu leczniczego Rivastigmine HEXAL u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

Tabela 3

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów parkinsonizmu u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Rywastygmina n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)
Choroba Parkinsona (pogorszenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0
Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów parkinsonizmu u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Rywastygmina n (%)	Placebo n (%)
Sztywność mięśniowa	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków przypadkowego przedawkowania nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych i niemal wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie rywastygminą w ciągu 24 godzin po przedawkowaniu.

Zgłaszano toksyczność cholinergiczną z objawami muskarynowymi, obserwowanymi w przypadku umiarkowanych zatruc, takimi jak mioza, zaczerwienienie, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, w tym ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększona ilość wydzieliny oskrzelowej, nadmierne pocenie, nietrzymanie moczu i/lub kału, łzawienie, niedociśnienie i nadmierne wydzielanie śliny.

W ostrzejszych przypadkach mogą wystąpić efekty nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, fasykulacje, napady drgawkowe i zatrzymanie akcji oddechowej z możliwym skutkiem śmiertelnym.

Dodatkowo, po wprowadzeniu do obrotu występowały przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólu głowy, senności, splątania, nadciśnienia, omamów i złego samopoczucia.

Leczenie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania, można podać atropinę. Jako dawkę początkową zaleca się podanie dożylnie 0,03 mg/kg mc. siarczanu atropiny, kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, inhibitory acetylocholinoesterazy. Kod ATC: N06DA03

Uważa się, że rywastygmina - inhibitor acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów, usprawnia cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne przez spowalnianie rozkładu acetylocholiny uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Tak więc rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe, dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina oddziałuje z cholinoesterazami, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg zmniejsza aktywność acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (największej badanej dawki). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, które oceniano w regularnych odstępach czasu w trakcie 6-miesięcznego leczenia. Należą do nich: skala ADAS-Cog (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive scale, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. Clinician Interview Based Impression of Change-Plus, ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza uwzględniająca udział opiekuna) oraz skala PDS (ang. Progressive Deterioration Scale - dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) mieścił się w przedziale 10—24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane z dwóch (spośród trzech) wieloośrodkowych, podstawowych, trwających 26 tygodni badań klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężkiej postacią otępienia typu alzheimerowskiego, przedstawiono poniżej w tabeli 4. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta zdefiniowano *a priori* jako co najmniej 4-punktową poprawę stanu klinicznego wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali KIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, w tej samej tabeli zamieszczono retrospektywnie zdefiniowaną reakcję na leczenie. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 lub więcej punktów w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali KIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6-12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

Tabela 4

Kryterium oceny odpowiedzi	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)			
	Pacjenci włączeni do badania		Pacjenci poddani ostatniej obserwacji	
	Rywastygmina 6 —12 mg N=473	Placebo N=472	Rywastygmina 6 —12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej	21***	12	25***	12

4 punkty				
CIBIC-Plus: poprawa	29***	18	32***	19
PDS: poprawa o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

Skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona wykazano w 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu głównym z podwójnie ślełą próbą oraz w jego 24-tygodniowej przedłużonej otwartej fazie. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE w przedziale 10-24. Skuteczność rywastygminy wykazano stosując dwie niezależne skale, których wyniki oceniano w regularnych odstępach podczas 6-miesięcznego leczenia, jak przedstawiono poniżej w tabeli 5: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabela 5

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rywastygmina	ADCS-CGIC Placebo
Populacja ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnia wartość wyjściowa ±SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tyg. ±SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami wartość p w porównaniu z placebo	2,88 ¹ <0,001 ¹		nd 0,007 ²	
Populacja ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnia wartość wyjściowa ±SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Średnia zmiana po 24 tyg. ±SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami wartość p w porównaniu z placebo	3,54 ¹ <0,001 ¹		nd <0,001 ²	

¹ ANCOVA z grupą terapii i krajem, jako czynnikami oraz wartościami wyjściowymi ADAS-Cog jako współmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

² Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elteren

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej.

Mimo że skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie, lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz tabela 6).

Tabela 6

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo
	Pacjenci z omamami wzrokowymi		Pacjenci bez omamów wzrokowych	
Średnia wartość wyjściowa $\pm$ SD	(n=107) 25,4 $\pm$ 9,9	(n=60) 27,4 $\pm$ 10,4	(n=220) 23,1 $\pm$ 10,4	(n=101) 22,5 $\pm$ 10,1
Średnia zmiana po 24 tyg. $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami wartość p w porównaniu z placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10–17)		Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18–24)	
Pacjenci ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnia wartość wyjściowa $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Średnia zmiana po 24 tyg. $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami wartość p w porównaniu z placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ ANCOVA z grupą terapii i krajem, jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rywastygminy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 1 godziny. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36% $\pm$ 13%. Podanie rywastygminy z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t_{max}) o 90 min, zmniejsza wartość C_{max} i zwiększa wartość AUC o około 30%.

Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny), głównie w reakcji hydrolizy przy udziale cholinoesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. Metabolit ten wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%).

Badania *in vitro* wykazały, że nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez następujące izoenzymy cytochromu: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają niewielką rolę w metabolizmie rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/h po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i zmniejszał się do 70 l/h po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

Eliminacja

W moczu nie stwierdzono niezmienionej rywastygminy; główną drogą eliminacji jest wydalenie metabolitów w moczu. Po podaniu rywastygminy znakowanej izotopem ^{14}C wydalenie w moczu jest szybkie i prawie całkowite (>90%) w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% podanej dawki wydala się z kałem. U pacjentów z chorobą Alzheimera nie stwierdzono kumulacji rywastygminy lub jej dekarbamylowanego metabolitu.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że stosowanie nikotyny zwiększa klirens rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (n=75 osób palących i 549 osób niepalących) po doustnym podaniu rywastygminy w postaci kapsułek w dawce do 12 mg/dobę.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach u zdrowych ochotników, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie $C_{\max}$ rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

Zaburzenia czynności nerek

U osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wartości $C_{\max}$ i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe niż u zdrowych ochotników; jednak wartości $C_{\max}$ i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzone na szczurach, myszach i psach, wykazały tylko skutki związane z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie zaobserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* były negatywne. Główny metabolit NAP226-90 również nie wykazał potencjału genotoksycznego. Główny metabolit NAP226-90 również nie wykazywał potencjału genotoksycznego.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednakże, u zwierząt uzyskano wielkość dawki ok. 6-krotnie większą, w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach na ciężarnych samicach szczurów i królików nie obserwowano działania teratogennego podanej doustnie rywastygminy. W przypadku podawania rywastygminy doustnie u samców i samic szczurów nie zaobserwowano szkodliwego działania na płodność ani zdolności reprodukcyjne, zarówno w pokoleniu rodziców, jak i u ich potomstwa.

W badaniach na królikach stwierdzono możliwość wywoływania łagodnego podrażnienia oczu/błony śluzowej przez rywastygminę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg kapsułki twarde

Otoczka kapsułki:

- Żelatyna
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Żelaza tlenek żółty (E172)

Wypełnienie kapsułki:

- Celuloza mikrokrystaliczna
- Magnezu stearynian
- Hypromeloza
- Krzemionka koloidalna bezwodna

Tusz:

- Szelak
- Żelaza tlenek czerwony (E172)

Rivastigmine HEXAL 3 mg i 6 mg kapsułki twarde

Otoczka kapsułki:

- Żelatyna
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Żelaza tlenek żółty (E172)
- Żelaza tlenek czerwony (E172)

Wypełnienie kapsułki:

- Celuloza mikrokrystaliczna
- Magnezu stearynian
- Hypromeloza
- Krzemionka koloidalna bezwodna

Tusz:

- Szelak
- Żelaza tlenek czerwony (E172)

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg kapsułki twarde

Otoczka kapsułki:

- Żelatyna
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Żelaza tlenek żółty (E172)
- Żelaza tlenek czerwony (E172)

Wypełnienie kapsułki:

- Celuloza mikrokrystaliczna
- Magnezu stearynian
- Hypromeloza
- Krzemionka koloidalna bezwodna

Tusz:

- Szelak
- Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Blister z podstawą z przezroczystego PVC z niebieską przykrywającą folią z 14 kapsułkami. Każde pudełko zawiera 28, 56 lub 112 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg kapsułki twarde
EU/1/09/589/001
EU/1/09/589/002
EU/1/09/589/003
EU/1/09/589/004

Rivastigmine HEXAL 3 mg kapsułki twarde
EU/1/09/589/005
EU/1/09/589/006
EU/1/09/589/007
EU/1/09/589/008

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg kapsułki twarde
EU/1/09/589/009
EU/1/09/589/010
EU/1/09/589/011
EU/1/09/589/012

Rivastigmine HEXAL 6 mg kapsułki twarde
EU/1/09/589/013
EU/1/09/589/014
EU/1/09/589/015
EU/1/09/589/016

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11/12/2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11/07/2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera wodorowinian rywastygminy w ilości odpowiadającej 2 mg rywastygminy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml zawiera 1 mg benzoesu sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty, żółty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego. Leczenie objawowe łagodnej do średniozaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego lub otępienia związanego z chorobą Parkinsona. Diagnozę należy postawić na podstawie aktualnych wytycznych. Leczenie rywastygminą można rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest opieka osoby kontrolującej regularne przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta.

Dawkowanie

Rywastygminę w postaci roztworu doustnego należy podawać dwa razy na dobę, z porannym i wieczornym posiłkiem. Przepisaną ilość roztworu należy pobrać z pojemnika załączoną do opakowania strzykawką dozującą. Roztwór doustny można połykać bezpośrednio ze strzykawki. Roztwór doustny i kapsułki rywastygminy można stosować zamiennie w równych dawkach.

Dawka początkowa

1,5 mg dwa razy na dobę.

Ustalanie dawki

Dawka początkowa wynosi 1,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawka ta jest dobrze tolerowana przez co najmniej dwa tygodnie leczenia, można ją zwiększyć ją do 3 mg dwa razy na dobę. Kolejne zwiększenie dawki do 4,5 mg, a następnie do 6 mg dwa razy na dobę, jest możliwe w przypadku dobrej tolerancji obecnie stosowanej dawki i może być rozważane po co najmniej dwutygodniowym okresie leczenia poprzednią dawką.

Jeśli podczas leczenia pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona obserwuje się działania niepożądane (np. nudności, wymioty, bóle brzucha lub utratę apetytu), zmniejszenie masy ciała lub nasilenie objawów pozapiramidowych (np. drżenia), mogą one ustąpić po pominięciu jednej lub kilku dawek. W przypadku utrzymywania się działań niepożądanych, dawkę dobową należy czasowo zmniejszyć do poprzedniej dobrze tolerowanej dawki lub przerwać leczenie.

Dawka podtrzymująca

Dawka skuteczna wynosi od 3 do 6 mg dwa razy na dobę. W celu uzyskania maksymalnego działania leczniczego pacjenci powinni kontynuować leczenie, przyjmując największą, dobrze tolerowaną dawkę. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 6 mg dwa razy na dobę.

Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się działanie terapeutyczne. Z tego względu należy regularnie weryfikować działanie terapeutyczne rywastygminy, zwłaszcza u pacjentów leczonych dawkami mniejszymi niż 3 mg dwa razy na dobę. Jeśli po 3 miesiącach leczenia dawką podtrzymującą nie nastąpi korzystna zmiana w złagodzeniu objawów otępienia, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy również rozważyć w razie braku oznak działania terapeutycznego.

Indywidualna reakcja pacjenta na leczenie rywastygminą jest niemożliwa do przewidzenia. Jednak lepsze wyniki leczenia obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i umiarkowanym otępieniem. Podobnie, lepsze działanie obserwowano u pacjentów z chorobą Parkinsona i omamami wzrokowymi (patrz punkt 5.1).

Nie badano działania terapeutycznego w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, trwających dłużej niż 6 miesięcy.

Wznowienie leczenia

Jeżeli przerwano podawanie produktu leczniczego na dłużej niż trzy dni, leczenie należy wznowić, podając dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę. Optymalną dawkę należy wówczas ustalać w sposób wyżej opisany.

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak ze względu na zwiększenie ekspozycji w tych populacjach, należy starannie ustalić wielkość dawki, w zależności od indywidualnej tolerancji, ponieważ u pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych zależnych od dawki.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jednak rywastygminę w postaci roztworu doustnego można stosować w tej populacji pacjentów pod warunkiem ścisłego monitorowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie rywastygminy u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu choroby Alzheimera.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną rywastygminy, inne karbaminiany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w składzie w punkcie 6.1.

Wcześniejsze reakcje w miejscu zastosowania, wskazujące na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zwiększa się na ogół wraz ze zwiększaniem dawki. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż trzy dni, należy wznowić je stosując dawkę 1,5 mg dwa razy na dobę w celu zmniejszenia możliwości wystąpienia działań niepożądanych (np. wymiotów).

Możliwe jest wystąpienie reakcji skórnych w miejscu zastosowania plastra z rywastygminą, zazwyczaj o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Reakcje te same w sobie nie stanowią objawu uczulenia. Jednakże stosowanie plastra z rywastygminą może prowadzić do alergicznego kontaktowego zapalenia skóry.

Należy podejrzewać alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, jeśli reakcje w miejscu zastosowania rozprzestrzeniają się poza powierzchnię plastra, w przypadku dowodów na intensywniejszą reakcję miejscową (np. nasilony rumień, obrzęk, grudki, pęcherzyki) oraz jeśli objawy nie ulegają znaczącej poprawie w ciągu 48 godzin po usunięciu plastra. W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Pacjentów z reakcjami w miejscu zastosowania, wskazującymi na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu plastra z rywastygminą, którzy w dalszym ciągu wymagają leczenia rywastygminą, można przestawić na rywastygminę doustną dopiero po ujemnym wyniku testu alergicznego i pod ścisłym nadzorem lekarskim. Możliwe jest, że niektórzy pacjenci uczuleni na rywastygminę poprzez kontakt z plastrami zawierającymi rywastygminę nie będą mogli przyjmować rywastygminy w żadnej postaci.

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki pacjentów z alergicznym zapaleniem skóry (rozproszonym) po podaniu rywastygminy, niezależnie od drogi jej podania (doustnie, przezskórnie). W takich przypadkach leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Należy odpowiednio poinstruować w tym zakresie pacjentów i ich opiekunów.

Ustalanie optymalnej dawki: W krótkim czasie po zwiększeniu dawki obserwowano działania niepożądane (np. nadciśnienie tętnicze i omamy u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego oraz nasilenie objawów pozapiramidowych, zwłaszcza drżenia u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona). Działania te mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki. W innych przypadkach przerywano podawanie rywastygminy (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty i biegunka mają związek z dawką i mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia i (lub) w okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.8). Wymienione działania niepożądane częściej występują u kobiet. Pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odwodnienia w wyniku długotrwałych wymiotów lub biegunki mogą być leczeni dożylnym podaniem płynów i zmniejszeniem dawki lub przerwaniem podawania leku, jeśli ustalenie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia nastąpi szybko. Odwodnienie może mieć poważne następstwa.

U pacjentów z chorobą Alzheimera może wystąpić zmniejszenie masy ciała. Stosowanie inhibitorów cholinoesterazy, w tym rywastygminy, było związane ze zmniejszeniem masy ciała u tych pacjentów. W czasie leczenia rywastygminą należy kontrolować masę ciała pacjenta.

W przypadku ciężkich wymiotów związanych z leczeniem rywastygminą konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawki, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. Niektóre przypadki ciężkich wymiotów były związane z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.8). Okazało się, że występowały one zwłaszcza po zwiększeniu dawki lub zastosowaniu dużych dawek rywastygminy.

Rywastygminę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy), patrz punkt 4.8.

U pacjentów leczonych niektórymi inhibitorami cholinoesterazy, w tym rywastygminą, w badaniu elektrokardiograficznym może wystąpić wydłużenie odstępu QT. Rywastygmina może powodować bradykardię, co stanowi czynnik ryzyka wystąpienia *torsade de pointes*, głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Zaleca się ostrożność w wypadku pacjentów z wcześniej występującym wydłużeniem odstępu QT, pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT oraz pacjentów z grupy większego ryzyka wystąpienia *torsade de pointes*; na przykład tych z niewyrównaną niewydolnością serca, po niedawnym zawale serca, z bradyarytmią, skłonnością do hipokalemii czy hipomagnezmemii lub stosujących jednocześnie produkty lecznicze znane z powodowania wydłużenia odstępu QT i/lub *torsade de pointes*. Wymagane może być także monitorowanie stanu klinicznego (EKG) (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Rywastygmina może powodować zwiększone wydzielanie soku żołądkowego. Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy, a także u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych schorzeń.

Inhibitory cholinoesterazy należy przepisywać ostrożnie pacjentom z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Leki cholinomimetyczne mogą powodować lub nasilać niedrożność dróg moczowych i napady drgawkowe. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których istnieją predyspozycje do tych chorób.

Jednym ze składników produktu leczniczego Rivastigmine HEXAL roztwór doustny jest benzoetan sodu. Kwas benzoetanowy wykazuje słabe działanie drażniące na skórę, oczy i błony śluzowe.

Nie badano stosowania rywastygminy u pacjentów z bardzo zaawansowaną postacią otępienia w chorobie Alzheimera lub w przebiegu choroby Parkinsona, innymi rodzajami otępienia lub innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. związanym z wiekiem pogorszeniem funkcji poznawczych) i dlatego nie zaleca się stosowania produktu w tych grupach pacjentów.

Podobnie jak inne leki cholinomimetyczne, rywastygmina może nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe. Nasilenie (w tym spowolnienie ruchowe, dyskineza, zaburzenia chodu) i zwiększoną częstość występowania lub nasilenie drżenia obserwowano u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach zdarzenia te doprowadziły do przerwania leczenia rywastygminą (np. przerwanie z powodu drżenia: 1,7% w grupie rywastygminy w porównaniu do 0% w grupie placebo). Zaleca się kontrolę kliniczną pod kątem tych działań niepożądanych.

Szczególne populacje pacjentów

U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może wystąpić więcej działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2). Należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących ustalania dawki wg indywidualnej tolerancji. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego w przypadku stosowania produktu leczniczego Rivastigmine HEXAL w tej populacji pacjentów, konieczne jest ściśle monitorowanie.

Pacjenci z masą ciała poniżej 50 kg mogą doświadczyć większej liczby działań niepożądanych, a ryzyko przerwania leczenia z powodu tych działań może być u nich większe.

Rivastigmine HEXAL zawiera sól kwasu benzoetanowego i sól

Produkt leczniczy zawiera 1 mg benzoetanu sodu w każdym ml roztworu doustnego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdym ml roztworu doustnego, to znaczy, produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Rywastygmina, jako inhibitor cholinesterazy, może zwiększać działanie środków zwiotczających mięśnie typu sukcynylocholino, stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania środków znieczulających. Należy rozważyć dostosowanie dawki lub czasowe przerwanie leczenia, jeśli to konieczne.

Ze względu na działanie farmakodynamiczne i możliwe działanie addytywne, rywastygminy nie należy stosować jednocześnie z innymi substancjami cholinomimetycznymi. Rywastygmina może zakłócać działanie przeciwcholinergicznym produktów leczniczych (np. oksybutyniny, tolterodyny).

Działania addytywne prowadzące do bradykardii (która może skutkować omdleniem) zgłaszano po zastosowaniu różnych leków beta-adrenolitycznych (w tym atenololu) podawanych w skojarzeniu z rywastygminą. Uważa się, że leki beta-adrenolityczne wpływające na układ krążenia stanowią największe ryzyko występowania tego typu działań; należy jednak zaznaczyć, że podobne wypadki zgłaszano również w przypadku pacjentów stosujących inne leki beta-adrenolityczne. Z tego względu należy zachować ostrożność podając rywastygminę w skojarzeniu z lekami beta-adrenolitycznymi, jak również innymi lekami wywołującymi bradykardię (np. lekami antyarytmicznymi klasy III, antagonistami kanału wapniowego, glikozydami naparstnicy, pilokarpiną).

Ponieważ bradykardia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia częstoskurczu typu *torsade de pointes*, leczenie rywastygminą w skojarzeniu z produktami leczniczymi wywołującymi wydłużenie odstępu QT lub *torsade de pointes*, takimi jak leki antypsychotyczne - tj. niektóre fenotiazyny (chlorpromazyna, lewomepromazyna), benzamidy (sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, weralipryd), pimozyd, haloperydol, droperydol, cysapryd, cytalopram, difemanil, erytromycyna i.v., halofantryna, mizolastyna, metadon, pentamidyna i moksyflokscyna - wymaga zachowania ostrożności i może wymagać monitorowania stanu klinicznego (EKG).

W badaniach przeprowadzonych u zdrowych ochotników, nie zaobserwowano interakcji farmakokinetycznej pomiędzy rywastygminą a digoksyną, warfaryną, diazepamem lub fluoksetyną. Podawanie rywastygminy nie wpływa na czas protrombinowy wydłużony przez podawaną warfarynę. W przypadku jednoczesnego stosowania rywastygminy i digoksyny nie obserwowano działań niepożądanych dotyczących przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Ze względu na metabolizm rywastygminy interakcje metaboliczne z innymi produktami leczniczymi są mało prawdopodobne, chociaż rywastygmina może hamować metabolizm innych substancji metabolizowanych przy udziale butyrylocholinoesterazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U zwierząt ciężarnych rywastygmina i/lub metabolity przenikały przez łożysko. Nie wiadomo, czy to samo dzieje się u ludzi. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania w czasie ciąży. W badaniach około- i pourodzeniowych u szczurów obserwowano wydłużenie czasu trwania ciąży. Rywastygminy nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

U zwierząt rywastygmina przenika do mleka karmiących samic. Nie wiadomo, czy rywastygmina przenika do mleka kobiecego, dlatego pacjentki przyjmujące rywastygminę nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie zaobserwowano szkodliwego działania rywastygminy na płodność ani zdolności reprodukcyjne szczurów (patrz punkt 5.3). Działanie rywastygminy na płodność ludzi jest nieznane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choroba Alzheimera może powodować stopniowe osłabienie zdolności kierowania pojazdami lub zaburzenie zdolności obsługi maszyn. Ponadto rywastygmina może wywoływać zawroty głowy i senność, głównie na początku leczenia lub podczas zwiększania dawki. W konsekwencji rywastygmina ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych u pacjentów z otępieniem, leczonych rywastygminą, powinien rutynowo ocenić lekarz prowadzący.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ADR) są zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (38%) i wymioty (23%), zwłaszcza podczas ustalania dawki. W badaniach klinicznych stwierdzono, że kobiety są bardziej podatne od mężczyzn na wystąpienie działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego i zmniejszenie masy ciała.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w Tabeli 1 oraz Tabeli 2 zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Następujące działania niepożądane, wymienione poniżej w Tabeli 1, obserwowano u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego leczonych rywastygminą.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo rzadko	Zakażenie dróg moczowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często Często Częstość nieznana	Jadłowstręt Zmniejszone łaknienie Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne Często Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Pobudzenie Splątanie Lęk Koszmary nocne Bezsenność Depresja Omamy Agresja, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko	Zawroty głowy Ból głowy Senność Drżenie Omdlenie Napady drgawkowe Objawy pozapiramidowe (w tym nasilenie objawów choroby Parkinsona)
Zaburzenia serca Rzadko Bardzo rzadko	Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu serca (np. bradykardia, blok

Częstość nieznana	zatokowo-komorowy, migotanie przedsionków i tachykardia) Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności Wymioty Biegunka Ból brzucha i niestrawność Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie trzustki W niektórych przypadkach ciężkie wymioty wiązały się z pęknięciem przełyku (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbędnie często Częstość nieznana	Zwiększone wartości wyników badań czynnościowych wątroby Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Rzadko Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Wysypka Świąd, alergiczne zapalenie skóry (rozproszone)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często Często Niezbędnie często	Uczucie zmęczenia i osłabienie Złe samopoczucie Upadek
Badania diagnostyczne Często	Zmniejszenie masy ciała

Dodatkowo obserwowano po zastosowaniu produktu leczniczego Rivastigmine system transdermalny następujące działania niepożądane: majaczenie, gorączka, zmniejszenie apetytu, nietrzymanie moczu (często), nadpobudliwość psychoruchowa (niezbędnie często), rumień, pokrzywka, pęcherzyki, alergiczne zapalenie skóry (częstość nieznana).

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane odnotowane w czasie badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, leczonych rywastygminą w kapsułkach.

Tabela 2

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często Często	Zmniejszone łaknienie Odwodnienie
Zaburzenia psychiczne Często Często Często Często Często Częstość nieznana	Bezsenna Lęk Niepokój ruchowy Omamy wzrokowe Depresja Agresja
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często Często Często Często Często	Drżenie Zawroty głowy Senność Ból głowy Choroba Parkinsona (nasilenie)

Często Często Często Często Niezbyt często	Spowolnienie ruchowe Dyskineza Hipokineza Sztywność typu „koła zębatego” Dystonia
Zaburzenia serca Często Niezbyt często Niezbyt często Częstość nieznana	Bradykardia Migotanie przedsionków Blok przedsionkowo-komorowy Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyń Często Niezbyt często	Nadciśnienie Niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często Bardzo często Często Często Często	Nudności Wymioty Biegunka Ból brzucha i niestrawność Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często Częstość nieznana	Nadmierne pocenie Alergiczne zapalenie skóry (rozproszone)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często Często Często Często	Upadek Uczucie zmęczenia i osłabienie Zaburzenia chodu Chód parkinsonowski

Następujące dodatkowe działanie niepożądane obserwowano w badaniu u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona leczonych plastrami z rywastygminą: pobudzenie (często).

Tabela 3 zawiera wykaz wartości procentowych i liczbę pacjentów uczestniczących w 24-tygodniowym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem produktu leczniczego Rivastigmine HEXAL u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona, u których wystąpiły wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, mogące oznaczać nasilenie objawów choroby Parkinsona.

Tabela 3

Wcześniej zdefiniowane zdarzenia niepożądane, które mogą oznaczać nasilenie objawów parkinsonizmu u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona	Rywastygmina n (%)	Placebo n (%)
Wszyscy badani pacjenci	362 (100)	179 (100)
Wszyscy pacjenci z wcześniej zdefiniowanymi zdarzeniami niepożądanymi	99 (27,3)	28 (15,6)
Drżenie	37 (10,2)	7 (3,9)
Upadek	21 (5,8)	11 (6,1)
Choroba Parkinsona (pogorszenie)	12 (3,3)	2 (1,1)
Nadmierne wydzielanie śliny	5 (1,4)	0
Dyskineza	5 (1,4)	1 (0,6)
Parkinsonizm	8 (2,2)	1 (0,6)
Hipokineza	1 (0,3)	0

Zaburzenia ruchu	1 (0,3)	0
Spowolnienie ruchowe	9 (2,5)	3 (1,7)
Dystonia	3 (0,8)	1 (0,6)
Zaburzenia chodu	5 (1,4)	0
Sztywność mięśniowa	1 (0,3)	0
Zaburzenia równowagi	3 (0,8)	2 (1,1)
Sztywność mięśniowo-kostna	3 (0,8)	0
Stężenie mięśni	1 (0,3)	0
Zaburzenia motoryczne	1 (0,3)	0

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W większości przypadków przypadkowego przedawkowania nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych i niemal wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie rywastygminą w ciągu 24 godzin po przedawkowaniu.

Zgłaszano toksyczność cholinergiczną z objawami muskarynowymi, obserwowanymi w przypadku umiarkowanych zatruc, takimi jak mioza, zaczerwienienie, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, w tym ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka, bradykardia, skurcz oskrzeli i zwiększona ilość wydzieliny oskrzelowej, nadmierne pocenie, nietrzymanie moczu i/lub kału, łzawienie, niedociśnienie i nadmierne wydzielanie śliny.

W ostrzejszych przypadkach mogą wystąpić efekty nikotynowe, takie jak osłabienie mięśni, fasykulacje, napady drgawkowe i zatrzymanie akcji oddechowej z możliwym skutkiem śmiertelnym.

Dodatkowo, po wprowadzeniu do obrotu występowały przypadki zawrotów głowy, drżenia, bólu głowy, senności, splątania, nadciśnienia, omamów i złego samopoczucia.

Leczenie

Ze względu na okres półtrwania rywastygminy w osoczu, wynoszący około 1 godziny oraz trwające około dziewięciu godzin hamowanie acetylocholinoesterazy, zaleca się w przypadkach bezobjawowego przedawkowania przerwę w przyjmowaniu rywastygminy trwającą 24 godziny. Jeżeli przedawkowaniu towarzyszą nasilone nudności i wymioty, należy rozważyć podanie leków przeciwwymiotnych. W przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych, w razie potrzeby należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadku ciężkiego przedawkowania można podać atropinę. Zaleca się podanie dożylnie siarczanu atropiny w dawce początkowej 0,03 mg/kg mc., a kolejne dawki ustala się na podstawie odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się stosowania skopolaminy jako antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, inhibitory acetylocholinoesterazy, Kod ATC: N06DA03

Uważa się, że rywastygmina — inhibitor acetylo- i butyrylocholinoesterazy z grupy karbaminianów — usprawnia cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne przez spowalnianie rozkładu acetylocholiny uwalnianej przez czynnościowo sprawne neurony cholinergiczne. Z tego względu rywastygmina może mieć pozytywny wpływ na objawy ubytkowe dotyczące procesów poznawczych u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona.

Rywastygmina wywiera działanie hamujące w stosunku do cholinoesteraz, tworząc z nimi kompleks za pomocą wiązania kowalencyjnego, co powoduje ich czasową inaktywację. U zdrowych młodych mężczyzn, produkt leczniczy podany doustnie w dawce 3 mg, powoduje zmniejszenie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w płynie mózgowo-rdzeniowym o około 40% w ciągu pierwszej 1,5 godziny po podaniu. Aktywność enzymu wraca do wartości wyjściowej po około 9 godzinach od chwili osiągnięcia maksymalnego działania hamującego. U pacjentów z chorobą Alzheimera hamowanie przez rywastygminę aktywności acetylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym było zależne od dawki, w zakresie dawek do 6 mg dwa razy na dobę (największej badanej dawki). Hamowanie aktywności butyrylocholinoesterazy w płynie mózgowo-rdzeniowym u 14 pacjentów z chorobą Alzheimera, leczonych rywastygminą, było podobne do hamowania aktywności AChE.

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego

Skuteczność działania rywastygminy wykazano stosując trzy niezależne, specyficzne kryteria, które oceniano w regularnych odstępach czasu w trakcie 6-miesięcznego leczenia. Należą do nich: skala ADAS-Cog (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive scale, ocena zdolności poznawczych), skala CIBIC-Plus (ang. Clinician Interview Based Impression of Change-Plus — ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza z uwzględnieniem opiekuna) oraz skala PDS (ang. Progressive Deterioration Scale — dokonana przez opiekuna ocena sprawności pacjenta w wykonywaniu codziennych czynności, takich jak: higiena osobista, jedzenie, ubieranie się, udział w czynnościach domowych, np. w robieniu zakupów, orientowanie się w terenie, a także udział w czynnościach związanych z finansami, itp.).

U analizowanych pacjentów wynik badania MMSE (ang. Mini-Mental State Examination) mieścił się w przedziale 10-24.

Wyniki pacjentów odpowiadających na leczenie, zebrane z dwóch (spośród trzech) wieloośrodkowych, podstawowych, trwających 26 tygodni badań klinicznych z zastosowaniem zmiennych dawek u pacjentów z łagodną do umiarkowanej ciężkiej postacią otępienia typu alzheimerowskiego, przedstawiono poniżej w tabeli 4. Istotną klinicznie poprawę stanu pacjenta zdefiniowano *a priori* jako co najmniej 4-punktową poprawę stanu klinicznego wg skali ADAS-Cog, poprawę w skali KIBIC-Plus lub poprawę przynajmniej o 10% stanu klinicznego w skali PDS.

Dodatkowo, retrospektywnie zdefiniowana reakcja na leczenie jest zamieszczona w tej samej tabeli. W przypadku wtórnej definicji reakcji na leczenie wymagana była poprawa stanu klinicznego o 4 punkty lub większa w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia stanu klinicznego w skali KIBIC-Plus i brak pogorszenia stanu klinicznego w skali PDS. Średnia dawka dobową, potrzebną do uzyskania odpowiedzi klinicznej wg tej definicji dla pacjentów otrzymujących dawkę 6-12 mg wynosiła 9,3 mg. Należy zaznaczyć, że skale stosowane w tym wskazaniu są różne i nie można bezpośrednio porównać wyników uzyskanych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.

Tabela 4

Kryterium oceny odpowiedzi	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)			
	Pacjenci włączeni do badania		Pacjenci poddani ostatniej obserwacji	
	Rywastygmina 6-12 mg N=473	Placebo N=472	Rywastygmina 6-12 mg N=379	Placebo N=444
ADAS-Cog: poprawa stanu klinicznego o co najmniej	21***	12	25***	12

4 punkty				
CIBIC-Plus: poprawa	29***	18	32***	19
PDS: poprawa o co najmniej 10%	26***	17	30***	18
Poprawa stanu klinicznego o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, przy braku pogorszenia w skali CIBIC-Plus i PDS	10*	6	12**	6

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Badania kliniczne u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona

W 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu głównym, kontrolowanym placebo oraz w jego otwartej fazie przedłużonej, trwającej 24 tygodnie wykazano skuteczność rywastygminy u pacjentów z otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu uzyskali wynik badania MMSE w przedziale 10-24. Skuteczność rywastygminy wykazano stosując dwie niezależne skale, których wyniki oceniano w regularnych odstępach podczas 6-miesięcznego leczenia, jak przedstawiono poniżej w tabeli 5: skala ADAS-Cog, służąca do oceny zdolności poznawczych oraz skala oceny globalnej ADCS-CGIC (ang. Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change).

Tabela 5

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADCS-CGIC Rywastygmina	ADCS-CGIC Placebo
Populacja ITT + RDO	(n=329)	(n=161)	(n=329)	(n=165)
Średnia wartość wyjściowa ±SD	23,8 ± 10,2	24,3 ± 10,5	nd	nd
Średnia zmiana po 24 tyg. ±SD	2,1 ± 8,2	-0,7 ± 7,5	3,8 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	2,88 ¹		nd	
wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 ¹		0,007 ²	
Populacja ITT - LOCF	(n=287)	(n=154)	(n=289)	(n=158)
Średnia wartość wyjściowa ±SD	24,0 ± 10,3	24,5 ± 10,6	n/a	n/a
Średnia zmiana po 24 tyg. ±SD	2,5 ± 8,4	-0,8 ± 7,5	3,7 ± 1,4	4,3 ± 1,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami	3,54 ¹		nd	
wartość p w porównaniu z placebo	<0,001 ¹		<0,001 ²	

¹ ANCOVA z grupą terapii i krajem, jako czynnikami oraz wartościami wyjściowymi ADAS-Cog jako współzmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

² Dane średnie przedstawiono dla przejrzystości tekstu, analizę kategoryjną przeprowadzono za pomocą testu van Elteren

ITT (ang. Intent-To-Treat): wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia; RDO (ang. Retrieved Drop Outs): pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane; LOCF (ang. Last Observation Carried Forward): ostatnia obserwacja przeniesiona dalej.

Mimo że skuteczność leczenia obserwowano w całej badanej populacji, dane sugerują, że lepsze działanie w porównaniu z placebo uzyskano w podgrupie pacjentów z umiarkowanym otępieniem związanym z chorobą Parkinsona. Podobnie, lepszy wynik leczenia obserwowano u pacjentów z omamami wzrokowymi (patrz tabela 6).

Tabela 6

Otępienie związane z chorobą Parkinsona	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo	ADAS-Cog Rywastygmina	ADAS-Cog Placebo
	Pacjenci z omamami wzrokowymi		Pacjenci bez omamów wzrokowych	
Średnia wartość wyjściowa $\pm$ SD	(n=107) 25,4 $\pm$ 9,9	(n=60) 27,4 $\pm$ 10,4	(n=220) 23,1 $\pm$ 10,4	(n=101) 22,5 $\pm$ 10,1
Średnia zmiana po 24 tyg. $\pm$ SD	1,0 $\pm$ 9,2	-2,1 $\pm$ 8,3	2,6 $\pm$ 7,6	0,1 $\pm$ 6,9
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami wartość p w porównaniu z placebo	4,27 ¹ 0,002 ¹		2,09 ¹ 0,015 ¹	
	Pacjenci z umiarkowanym otępieniem (MMSE 10-17)		Pacjenci z łagodnym otępieniem (MMSE 18-24)	
Pacjenci ITT + RDO	(n=87)	(n=44)	(n=237)	(n=115)
Średnia wartość wyjściowa $\pm$ SD	32,6 $\pm$ 10,4	33,7 $\pm$ 10,3	20,6 $\pm$ 7,9	20,7 $\pm$ 7,9
Średnia zmiana po 24 tyg. $\pm$ SD	2,6 $\pm$ 9,4	-1,8 $\pm$ 7,2	1,9 $\pm$ 7,7	-0,2 $\pm$ 7,5
Różnica po uwzględnieniu różnic między grupami wartość p w porównaniu z placebo	4,73 ¹ 0,002 ¹		2,14 ¹ 0,010 ¹	

¹ ANCOVA z grupą terapii i krajem, jako czynnikami oraz wartościami początkowymi ADAS-Cog jako współmienną. Dodatnia zmiana wskazuje poprawę.

ITT: Intent-To-Treat (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia); RDO: Retrieved Drop Outs (pacjenci, którzy zakończyli badanie przedwcześnie, a co do których uzyskano dalsze dane).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań rywastygminy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Rywastygmina wchłania się szybko i całkowicie, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 1 godziny. Na skutek oddziaływania rywastygminy na jej enzym docelowy, zwiększenie biodostępności jest około 1,5 raza większe, niż wynikałoby to ze zwiększenia dawki. Bezwzględna biodostępność po dawce 3 mg wynosi około 36% $\pm$ 13%. Podanie rywastygminy w postaci roztworu doustnego z pokarmem opóźnia wchłanianie leku (t_{max}) o 74 min, zmniejsza wartość C_{max} o 43% i zwiększa wartość AUC o około 9%.

Dystrybucja

Rywastygmina wiąże się z białkami w około 40%. Łatwo przenika przez barierę krew-mózg, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,8-2,7 l/kg.

Metabolizm

Rywastygmina jest szybko i w dużym stopniu metabolizowana (okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny), głównie w reakcji hydrolizy przy udziale cholinesterazy, do dekarbamylowanego metabolitu. Metabolit ten wykazuje *in vitro* jedynie niewielką aktywność hamującą w stosunku do acetylocholinoesterazy (<10%).

Badania *in vitro* wykazały, że nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez następujące izoenzymy cytochromu: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2E1, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19 lub CYP2B6. Badania na zwierzętach wykazały, że główne izoenzymy cytochromu P450 odgrywają niewielką rolę w metabolizmie rywastygminy. Całkowity klirens osoczowy rywastygminy wynosił około 130 l/h po podaniu dożylnym dawki 0,2 mg i zmniejszał się do 70 l/h po podaniu dożylnym dawki 2,7 mg.

Eliminacja

W moczu nie stwierdzono niezmiennionej rywastygminy; główną drogą eliminacji jest wydalenie metabolitów w moczu. Po podaniu rywastygminy znakowanej izotopem ^{14}C wydalenie w moczu jest szybkie i prawie całkowite (>90%), w ciągu 24 godzin. Mniej niż 1% podanej dawki wydala się z kałem. U pacjentów z chorobą Alzheimera nie stwierdzono kumulacji rywastygminy lub jej dekarbamylowanego metabolitu.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że stosowanie nikotyny zwiększa klirens rywastygminy o 23% u pacjentów z chorobą Alzheimera (n=75 osób palących i 549 osób niepalących) po doustnym podaniu rywastygminy w postaci kapsułek w dawce do 12 mg/dobę.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach u zdrowych ochotników, biodostępność rywastygminy była większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych. Badania wykonane u pacjentów z chorobą Alzheimera, będących w wieku od 50 do 92 lat, nie wykazały związanych z wiekiem różnic w biodostępności.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych ochotników, stężenie $C_{\max}$ rywastygminy było o około 60% większe, a wartość AUC rywastygminy była ponad dwukrotnie większa.

Zaburzenia czynności nerek

U osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wartości $C_{\max}$ i AUC rywastygminy były ponad dwukrotnie większe niż u zdrowych ochotników; jednak wartości $C_{\max}$ i AUC nie zmieniały się u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzone na szczurach, myszach i psach, wykazały tylko skutki związane z nasilonym działaniem farmakologicznym. Nie obserwowano toksyczności dotyczącej konkretnego narządu. W badaniach na zwierzętach, ze względu na wrażliwość zastosowanego modelu, nie uzyskano żadnego marginesu bezpieczeństwa, który można byłoby odnieść do człowieka.

Standardowe badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały mutagennego działania rywastygminy, z wyjątkiem testu aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych, w którym stosowano 10^4 razy większe narażenie na produkt leczniczy niż maksymalne, obserwowane klinicznie. Wyniki testu mikrojądrowego *in vivo* były negatywne. Główny metabolit NAP226-90 również nie wykazał potencjału genotoksycznego. Główny metabolit NAP226-90 również nie wykazywał potencjału genotoksycznego.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach i myszach, z zastosowaniem maksymalnych dawek tolerowanych, nie wykazano działania rakotwórczego, chociaż ekspozycja na rywastygminę i jej metabolity była mniejsza niż u człowieka. Po uwzględnieniu różnic w powierzchni ciała badanych zwierząt i człowieka, narażenie na rywastygminę i jej metabolity było w przybliżeniu równe maksymalnej zalecanej u ludzi dawce 12 mg na dobę. Jednak u zwierząt uzyskano dawkę około 6-krotnie większą w porównaniu do maksymalnej dawki u ludzi.

U zwierząt rywastygmina przenika przez łożysko i do mleka. W badaniach na ciężarnych samicach szczurów i królików nie obserwowano działania teratogennego podanej doustnie rywastygminy. W przypadku podawania rywastygminy doustnie u samców i samic szczurów nie zaobserwowano szkodliwego działania na płodność ani zdolności reprodukcyjne, zarówno w pokoleniu rodziców, jak i u ich potomstwa.

W badaniach na królikach stwierdzono możliwość wywoływania łagodnego podrażnienia oczu/błony śluzowej przez rywastygminę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- Sodu benzoesan (E 211)
- Kwas cytrynowy
- Sodu cytrynian
- Żółty barwnik chinolinowy WS (E104)
- Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Roztwór doustny Rivastigmine HEXAL należy zużyć w ciągu 1 miesiąca od otwarcia butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

Przechowywać w pozycji pionowej.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci, z korkiem zaopatrzonym w rurkę głęboko zanurzoną w butelce. Butelki o pojemności 50 ml lub 120 ml. Roztwór doustny pakowany jest ze strzykawką dozującą, umieszczoną w plastikowym pojemniku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Przepisaną ilość roztworu należy pobrać z butelki za pomocą dołączonej do opakowania strzykawki dozującej.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/589/017

EU/1/09/589/018

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11/12/2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11/07/2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Twarde kapsułki żelatynowe

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Niemcy

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Niemcy

Roztwór doustny

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Niemcy

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764,
08013 Barcelona
Hiszpania

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTER ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg kapsułki twarde
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 1,5 mg rywastygminy (w postaci wodorowinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek twardych
56 kapsułek twardych
112 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Połykać w całości bez rozgryzania lub otwierania. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/589/001
EU/1/09/589/002
EU/1/09/589/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg kapsułki twarde

rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

5. INNE

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTER ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine HEXAL 3 mg kapsułki twarde
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 3 mg rywastygminy (w postaci wodorowinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek twardych
56 kapsułek twardych
112 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Połykać w całości bez rozgryzania lub otwierania. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/589/005
EU/1/09/589/006
EU/1/09/589/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Rivastigmine HEXAL 3 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine HEXAL 3 mg kapsułki twarde

rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

5. INNE

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTER ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg kapsułki twarde
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 4,5 mg rywastygminy (w postaci wodorowinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek twardych
56 kapsułek twardych
112 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Połykać w całości bez rozgryzania lub otwierania. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/589/009
EU/1/09/589/010
EU/1/09/589/011

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg kapsułki twarde

rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

5. INNE

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTER ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine HEXAL 6 mg kapsułki twarde
rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 6 mg rywastygminy (w postaci wodorowinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek twardych
56 kapsułek twardych
112 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Połykać w całości bez rozgryzania lub otwierania. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/589/013
EU/1/09/589/014
EU/1/09/589/015

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Rivastigmine HEXAL 6 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ALU/PVC

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine HEXAL 6 mg kapsułki twarde

rywastygmina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

HEXAL AG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

5. INNE

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA SZKLANĄ BUTELKĘ
ETYKIETA NA SZKLANĄ BUTELKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml roztwór doustny

rywastygmina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera 2 mg rywastygminy (w postaci wodorowinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sodu benzoesan (E 211). Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

50 ml roztwór doustny

120 ml roztwór doustny

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po otwarciu: 1 miesiąc

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać. Przechowywać w pozycji pionowej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/589/017
EU/1/09/589/018

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Tylko pudełko tekturowe:
Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Tylko pudełko tekturowe:

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Tylko pudełko tekturowe:

PC
SN
NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rivastigmine HEXAL 1,5 mg kapsułki twarde

Rivastigmine HEXAL 3 mg kapsułki twarde

Rivastigmine HEXAL 4,5 mg kapsułki twarde

Rivastigmine HEXAL 6 mg kapsułki twarde

rywastygmina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rivastigmine HEXAL i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rivastigmine HEXAL
3. Jak przyjmować lek Rivastigmine HEXAL
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rivastigmine HEXAL
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rivastigmine HEXAL i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Rivastigmine HEXAL jest rywastygmina.

Rywastygmina należy do grupy substancji zwanych inhibitorami cholinesterazy. U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego lub z otępieniem na skutek choroby Parkinsona dochodzi do śmierci pewnych komórek nerwowych w mózgu, co prowadzi do niskiego poziomu neurotransmitera o nazwie acetylocholina (substancji, która umożliwia porozumiewanie się komórek nerwowych). Rywastygmina działa przez blokowanie enzymów rozkładających acetylocholinę: acetylocholinoesterazy i butyrylocholinoesterazy. Dzięki zablokowaniu tych enzymów lek Rivastigmine HEXAL umożliwia podwyższenie poziomu acetylocholiny w mózgu, pomagając osłabić objawy choroby Alzheimera i otępienia związanego z chorobą Parkinsona.

Lek Rivastigmine HEXAL jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postacią łagodną do średniozaawansowanej otępienia typu alzheimerowskiego, postępującej choroby mózgu, która stopniowo wpływa na pamięć, zdolności umysłowe i zachowanie. Kapsułki i roztwór doustny mogą być również stosowane w leczeniu otępienia u pacjentów dorosłych z chorobą Parkinsona.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rivastigmine HEXAL

Kiedy nie przyjmować leku Rivastigmine HEXAL

- jeśli pacjent ma uczulenie na rywastygminę (substancję czynną leku Rivastigmine HEXAL) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli wcześniej wystąpiła reakcja wskazująca na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu rywastygminy.

Jeśli taka sytuacja dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi i nie stosować leku Rivastigmine HEXAL.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rivastigmine HEXAL należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowała choroba serca, taka jak nieregularny lub wolny rytm pracy serca, wydłużenie odstępu QT, dodatni wywiad rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT, *torsade de pointes* lub niskie stężenie potasu lub magnezu we krwi;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował czynny wrzód żołądka;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały napady padaczkowe;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowała astma oskrzelowa lub ciężka choroba układu oddechowego;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności nerek;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje drżenie mięśniowe;
- jeśli pacjent ma małą masę ciała;
- jeśli u pacjenta występują reakcje ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności (mdłości), wymioty i biegunka. Pacjent może się odwodnić (tracąc zbyt dużo płynu), jeśli wymioty czy biegunka utrzymują się przez dłuższy czas.

Jeśli którykolwiek z powyższych stanów dotyczy pacjenta, może być konieczna bardziej szczegółowa jego obserwacja przez lekarza podczas stosowania leku.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Rivastigmine HEXAL zostało przerwane na dłużej niż trzy dni, nie należy przyjmować kolejnej dawki bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Nie jest właściwe stosowanie leku Rivastigmine HEXAL u dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Alzheimera.

Lek Rivastigmine HEXAL a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Leku Rivastigmine HEXAL nie należy stosować jednocześnie z innymi podobnie działającymi lekami. Lek Rivastigmine HEXAL może zakłócać działanie leków cholinolitycznych (leków stosowanych w celu łagodzenia kurczów żołądka, leczenia choroby Parkinsona lub zapobiegania chorobie lokomocyjnej).

Leku Rivastigmine HEXAL nie należy stosować jednocześnie z metoklopramidem (lekiem stosowanym w celu łagodzenia lub zapobiegania nudnościom i wymiotom). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak sztywność kończyn i drżenie dłoni.

Jeśli w trakcie leczenia lekiem Rivastigmine HEXAL zajdzie konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego, o przyjmowaniu leku należy powiedzieć lekarzowi przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego, ponieważ Rivastigmine HEXAL może nasilać działanie niektórych leków zwiotczających mięśnie, stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego.

Należy zachować ostrożność, gdy lek Rivastigmine HEXAL stosowany jest razem z lekami beta-adrenolitycznymi (lekami, takimi jak atenolol, stosowanymi w leczeniu nadciśnienia, dławicy piersiowej i innych chorób serca). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak spowolnienie pracy serca (bradykardia) prowadzące do omdlenia lub utraty przytomności.

Należy zachować ostrożność, gdy lek Rivastigmine HEXAL stosowany jest razem z innymi lekami, które mogą mieć wpływ na rytm serca lub układ elektryczny serca (wydłużenie odstępu QT).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, należy ocenić korzyści stosowania leku Rivastigmine HEXAL względem potencjalnego wpływu na nienarodzone dziecko. Leku Rivastigmine HEXAL nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Rivastigmine HEXAL.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lekarz poinformuje pacjenta, czy może on bezpiecznie prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny. Lek Rivastigmine HEXAL może powodować zawroty głowy i senność, głównie na początku leczenia lub w okresie zwiększania dawki. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy lub senność, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać żadnych innych zadań wymagających koncentracji.

3. Jak przyjmować lek Rivastigmine HEXAL

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jak rozpoczynać leczenie

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Rivastigmine HEXAL należy zażyć

- Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od małej dawki.
- Lekarz będzie powoli zwiększał dawkę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.
- Największa dawka, jaką można przyjąć to 6 mg dwa razy na dobę.

Lekarz będzie regularnie sprawdzał, czy lek działa u danego pacjenta. Podczas stosowania tego leku lekarz będzie również kontrolował masę ciała pacjenta.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Rivastigmine HEXAL na dłużej niż trzy dni, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

Pacjenci stosujący ten lek

- Powinni powiedzieć swojemu opiekunowi, że przyjmują Rivastigmine HEXAL.
- Powinni przyjmować lek codziennie, aby uzyskać pożądane działanie lecznicze.
- Lek Rivastigmine HEXAL należy przyjmować dwa razy na dobę (rano i wieczorem) z jedzeniem.
- Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem.
- Nie otwierać ani nie rozgryzać kapsułek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rivastigmine HEXAL

W przypadku niezamierzonego przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Rivastigmine HEXAL należy powiadomić lekarza prowadzącego, gdyż może być potrzebna pomoc medyczna. U niektórych osób, które przypadkowo przyjęły za dużo leku Rivastigmine HEXAL, zaobserwowano mdłości (nudności), wymioty, biegunkę, wysokie ciśnienie krwi i omamy. Może również wystąpić wolne bicie serca oraz omdlenie.

Pominięcie przyjęcia leku Rivastigmine HEXAL

W razie przypadkowego pominięcia dawki leku Rivastigmine HEXAL, należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą występować częściej na początku stosowania leku lub w okresie zwiększania jego dawki. Działania niepożądane zazwyczaj powoli ustępują, w miarę jak organizm przystosowuje się do leczenia.

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Zawroty głowy
- Utrata apetytu
- Problemy żołądkowe takie jak mdłości (nudności) lub wymioty, biegunka

Często (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Lęk
- Pocenie się
- Bóle głowy
- Zgaga
- Zmniejszenie masy ciała
- Ból żołądka
- Pobudzenie
- Uczucie zmęczenia lub osłabienia
- Złe samopoczucie ogólne
- Drżenie lub splątanie
- Zmniejszone łaknienie
- Koszmary nocne

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 100 pacjentów)

- Depresja
- Trudności w zasypianiu
- Omdlenia lub przypadkowe upadanie
- Zmiany w pracy wątroby

Rzadko (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Ból w klatce piersiowej
- Wysypka, swędzenie
- Napady padaczkowe (drgawki)
- Choroba wrzodowa żołądka lub jelit

Bardzo rzadko (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 10 000 pacjentów)

- Wysokie ciśnienie krwi
- Zakażenia układu moczowego
- Widzenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- Zaburzenia rytmu serca takie, jak szybkie lub wolne bicie serca
- Krwawienia z przewodu pokarmowego – krew w kale lub wymiotach
- Zapalenie trzustki – do objawów należy silny ból w górnej części brzucha, często z nudnościami lub wymiotami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów – takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Gwałtowne wymioty, które mogą prowadzić do pęknięcia części przewodu pokarmowego łączącego jamę ustną z żołądkiem (przełyku)
- Odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynu)
- Zaburzenia czynności wątroby (zażółcenie skóry, zażółcenie białek oczu, nieprawidłowa ciemna barwa moczu lub niewyjaśnione nudności, wymioty, zmęczenie i utrata apetytu)
- Agresja, niepokój
- Nieregularne bicie serca

Pacjenci z otępieniem i z chorobą Parkinsona

U tych pacjentów niektóre działania niepożądane występują częściej. Mogą również wystąpić inne dodatkowe objawy:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Drżenie
- Omdlenie
- Przypadkowe upadki

Często (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Lęk
- Niepokój
- Wolne lub szybkie bicie serca
- Trudności w zasypianiu
- Nadmierne wydzielanie śliny i odwodnienie
- Nieprawidłowe spowolnienie ruchów lub słaba kontrola nad ruchami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów – takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych oraz osłabienie mięśni

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 100 pacjentów)

- Nieregularna czynność serca i słaba kontrola nad ruchami

Dodatkowe działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania systemów transdermalnych oraz kapsulek twardych:

Często (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Gorączka
- Ciężkie splątanie
- Nietrzymanie moczu

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 100 pacjentów)

- Nadpobudliwość (wysoki poziom aktywności, niepokój)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Reakcje alergiczne w miejscu zastosowania plastra, takie jak pęcherze lub zapalenie skóry

W przypadku wystąpienia powyższych objawów, należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być potrzebna pomoc medyczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rivastigmine HEXAL

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Rivastigmine HEXAL po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze, butelce, etykiecie i tekturowym pudełku po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rivastigmine HEXAL

- Substancją czynną leku jest rywastygmina.
- Pozostałe składniki to hypromeloza, magnezu stearynian, celuloza mikrokryształiczna, krzemionka koloidalna bezwodna, żelatyna, żelaza tlenek żółty, żelaza tlenek czerwony, tytanu dwutlenek i szelak.

Każda kapsułka leku Rivastigmine HEXAL 1,5 mg zawiera 1,5 mg rywastygminy.

Każda kapsułka leku Rivastigmine HEXAL 3 mg zawiera 3 mg rywastygminy.

Każda kapsułka leku Rivastigmine HEXAL 4,5 mg zawiera 4,5 mg rywastygminy.

Każda kapsułka leku Rivastigmine HEXAL 6 mg zawiera 6 mg rywastygminy.

Jak wygląda lek Rivastigmine HEXAL i co zawiera opakowanie

- Rivastigmine HEXAL 1,5 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek w kolorze białawym do jasnożółtego, mają żółte wieczko i korpus oraz czerwony nadruk „RIV 1.5 mg” na korpusie.
- Rivastigmine HEXAL 3 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek w kolorze białawym do jasnożółtego, mają pomarańczowe wieczko i korpus oraz czerwony nadruk „RIV 3 mg” na korpusie.
- Rivastigmine HEXAL 4,5 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek w kolorze białawym do jasnożółtego, mają czerwone wieczko i korpus oraz biały nadruk „RIV 4.5 mg” na korpusie.
- Rivastigmine HEXAL 6 mg kapsułki twarde, które zawierają proszek w kolorze białawym do jasnożółtego, mają czerwone wieczko i pomarańczowy korpus oraz czerwony nadruk „RIV 6 mg” na korpusie.

Lek pakowany jest w blistry dostępne w trzech różnych wielkościach opakowań (28, 56 lub 112 kapsułek), ale nie wszystkie opakowania muszą być dostępne w naszym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

Wytwórca

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Niemcy

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890
E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-14000 Praha 4 - Nusle
E-mail: office.cz@sandoz.com
Tel: +420 225 775 111

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Nederland

Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: + 49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel: +372 6652400

Österreich

Hexal GmbH
Jakov-Lind-Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
Tel: + 43 (0)1 486 96 22

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache Nº 5628033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmannahöfn
Danmörk
Tlf: + 45 6369 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.a
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio (VA)
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίτς 31-3042 Λεμεσός
Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Polska

Sandoz Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureș, 540472
România
Tel: +40 21 310 44 30

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: + 386 1 5802111
E-mail: info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žitkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamina S/Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra Str. 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: + 371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office
Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: + 370 5 2636037

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel: +38512353111
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Rivastigmine HEXAL 2 mg/ml roztwór doustny rywastygmina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rivastigmine HEXAL i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rivastigmine HEXAL
3. Jak przyjmować lek Rivastigmine HEXAL
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rivastigmine HEXAL
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rivastigmine HEXAL i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Rivastigmine HEXAL jest rywastygmina

Rywastygmina należy do grupy substancji zwanych inhibitorami cholinesterazy. U pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego lub z otępieniem na skutek choroby Parkinsona dochodzi do śmierci pewnych komórek nerwowych w mózgu, co prowadzi do niskiego poziomu neurotransmitera o nazwie acetylocholina (substancji, która umożliwia porozumiewanie się komórek nerwowych). Rywastygmina działa przez blokowanie enzymów rozkładających acetylocholinę: acetylocholinoesterazy i butyrylocholinoesterazy. Dzięki zablokowaniu tych enzymów lek Rivastigmine HEXAL umożliwia podwyższenie poziomu acetylocholiny w mózgu, pomagając osłabić objawy choroby Alzheimera i otępienia związanego z chorobą Parkinsona.

Lek Rivastigmine HEXAL jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z postacią łagodną do średniozaawansowanej otępienia typu alzheimerowskiego, postępującej choroby mózgu, która stopniowo wpływa na pamięć, zdolności umysłowe i zachowanie. Kapsułki i roztwór doustny mogą być również stosowane w leczeniu otępienia u pacjentów dorosłych z chorobą Parkinsona.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Rivastigmine HEXAL

Kiedy nie przyjmować leku Rivastigmine HEXAL

- jeśli pacjent ma uczulenie na rywastygminę (substancję czynną leku Rivastigmine HEXAL) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli wcześniej wystąpiła reakcja wskazująca na alergiczne kontaktowe zapalenie skóry po zastosowaniu rywastygminy.

Jeśli taka sytuacja dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi i nie stosować leku Rivastigmine HEXAL

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Rivastigmine HEXAL należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowała choroba serca, taka jak nieregularny lub wolny rytm pracy serca, wydłużenie odstępu QT, dodatni wywiad rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT, *torsade de pointes* lub niskie stężenie potasu lub magnezu we krwi;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występował czynny wrzód żołądka;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały trudności w oddawaniu moczu;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały napady padaczkowe;
- jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowała astma oskrzelowa lub ciężka choroba układu oddechowego;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności nerek;
- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje drżenie mięśniowe;
- jeśli pacjent ma małą masę ciała;
- jeśli u pacjenta występują reakcje ze strony żołądka i jelit, takie jak nudności (mdłości), wymioty i biegunka. Pacjent może się odwodnić (tracąc zbyt dużo płynu), jeśli wymioty czy biegunka utrzymują się przez dłuższy czas.

Jeśli któreś z powyższych dotyczy pacjenta, lekarz może potrzebować kontrolować go bardziej szczegółowo w czasie stosowania leku.

Jeśli stosowanie leku Rivastigmine HEXAL zostało przerwane na dłużej niż trzy dni, nie należy przyjmować kolejnej dawki bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Nie jest właściwe stosowanie leku Rivastigmine HEXAL u dzieci i młodzieży w leczeniu choroby Alzheimera.

Lek Rivastigmine HEXAL a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Leku Rivastigmine HEXAL nie należy stosować jednocześnie z innymi podobnie działającymi lekami. Lek Rivastigmine HEXAL może zakłócać działanie leków cholinolitycznych (leków stosowanych w celu łagodzenia kurczów żołądka, leczenia choroby Parkinsona lub zapobiegania chorobie lokomocyjnej).

Leku Rivastigmine HEXAL nie należy stosować jednocześnie z metoklopramidem (lekiem stosowanym w celu łagodzenia lub zapobiegania nudnościom i wymiotom). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak sztywność kończyn i drżenie dłoni.

Jeśli w trakcie leczenia lekiem Rivastigmine HEXAL zajdzie konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego, o przyjmowaniu leku należy powiedzieć lekarzowi przed zastosowaniem znieczulenia ogólnego, ponieważ Rivastigmine HEXAL może nasilać działanie niektórych leków zwiotczających mięśnie, stosowanych w czasie znieczulenia ogólnego.

Należy zachować ostrożność, gdy lek Rivastigmine HEXAL stosowany jest razem z lekami beta-adrenolitycznymi (lekami, takimi jak atenolol, stosowanymi w leczeniu nadciśnienia, dławicy piersiowej i innych chorób serca). Jednoczesne przyjmowanie tych dwóch leków może spowodować takie zaburzenia, jak spowolnienie pracy serca (bradykardia) prowadzące do omdlenia lub utraty przytomności.

Należy zachować ostrożność, gdy lek Rivastigmine HEXAL stosowany jest razem z innymi lekami, które mogą mieć wpływ na rytm serca lub układ elektryczny serca (wydłużenie odstępu QT).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, należy ocenić korzyści stosowania leku Rivastigmine HEXAL względem potencjalnego wpływu na nienarodzone dziecko. Leku Rivastigmine HEXAL nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Rivastigmine HEXAL.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lekarz poinformuje pacjenta, czy może on bezpiecznie prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny. Lek Rivastigmine HEXAL może powodować zawroty głowy i senność, głównie na początku leczenia lub w okresie zwiększania dawki. Jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy lub senność, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać żadnych innych zadań wymagających koncentracji.

Rivastigmine HEXAL zawiera sól kwasu benzoesowego i sól

Lek zawiera 1 mg benzoesu sodu w każdym ml roztworu doustnego.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdym ml roztworu doustnego, to znaczy, lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Rivastigmine HEXAL

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jak rozpoczynać leczenie

Lekarz poinformuje pacjenta, jaką dawkę leku Rivastigmine HEXAL należy zażyć.

- Leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od małej dawki.
- Lekarz będzie powoli zwiększał dawkę w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.
- Największa dawka, jaką można przyjąć to 6 mg (tj. 3 ml) dwa razy na dobę.

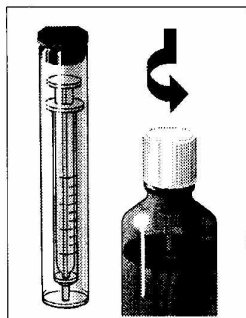
Lekarz będzie regularnie sprawdzał, czy lek działa u danego pacjenta. Podczas stosowania tego leku lekarz będzie również kontrolował masę ciała pacjenta.

Jeśli pacjent przerwał przyjmowanie leku Rivastigmine na dłużej niż trzy dni, nie powinien przyjmować kolejnej dawki zanim nie porozmawia o tym z lekarzem.

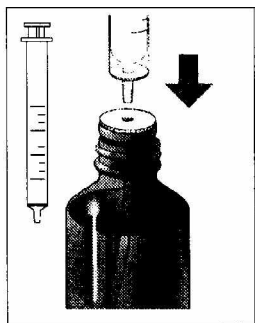
Pacjenci stosujący ten lek

- Powinni powiedzieć swojemu opiekunowi, że przyjmują Rivastigmine HEXAL.
- Powinni przyjmować lek codziennie, aby uzyskać pożądane działanie lecznicze.
- Lek Rivastigmine HEXAL należy przyjmować dwa razy na dobę (rano i wieczorem) z jedzeniem

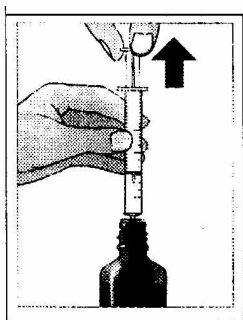
Sposób użycia leku



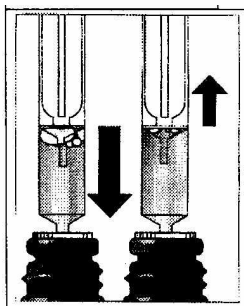
1. Przygotowanie butelki i strzykawki
 - Wyjąć strzykawkę dozującą z pojemnika zabezpieczającego.
 - Nacisnąć i przekręcić zakrętkę zabezpieczającą przed otwarciem przez dziecko, aby otworzyć butelkę.



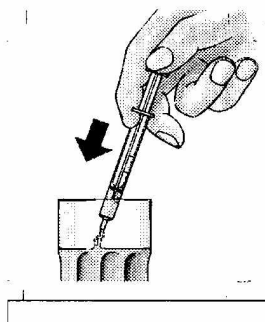
2. Umieszczenie strzykawki w butelce
 - Umieścić koniec strzykawki w otworze znajdującym się w białym korku.



3. Napełnienie strzykawki
 - Wyciągnąć tłok aż do osiągnięcia wartości na skali odpowiadającej dawce przepisanej przez lekarza.



4. Usuwanie pęcherzyków powietrza
 - Kilkakrotnie wcisnąć i wyciągnąć tłok strzykawki w celu usunięcia dużych pęcherzyków.
 - Obecność kilku niewielkich pęcherzyków w strzykawce nie ma znaczenia i nie wpływa w żaden sposób na wielkość dawki.
 - Sprawdzić, czy dawka jest w dalszym ciągu prawidłowa.
 - Następnie wyjąć strzykawkę z butelki.



5. Przyjęcie leku
 - Lek można przyjąć bezpośrednio ze strzykawki.
 - Można również połączyć z niewielką ilością wody, wymieszać i wypić otrzymany roztwór.



6. Po użyciu strzykawki
 - Wytrzeć zewnętrzną część strzykawki czystą chusteczką.
 - Następnie umieścić ją ponownie w pojemniku zabezpieczającym.
 - Zamknąć butelkę zakrętką zabezpieczającą przed otwarciem przez dziecko.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Rivastigmine HEXAL

W przypadku niezamierzonego przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Rivastigmine HEXAL należy skontaktować się z lekarzem, gdyż może być konieczna pomoc medyczna. U niektórych osób, które przypadkowo przyjęły za dużo leku Rivastigmine HEXAL, zaobserwowano mdłości (nudności), wymioty, biegunkę, wysokie ciśnienie krwi i omamy. Może również wystąpić wolne bicie serca oraz omdlenie.

Pominięcie przyjęcia leku Rivastigmine HEXAL

W razie przypadkowego pominięcia dawki leku Rivastigmine HEXAL, należy odczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogą występować częściej na początku stosowania leku lub w okresie zwiększania jego dawki. Działania niepożądane zazwyczaj powoli ustępują, w miarę jak organizm przystosowuje się do leczenia.

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Zawroty głowy
- Utrata apetytu
- Problemy żołądkowe takie jak mdłości (nudności) lub wymioty, biegunka

Często (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Lęk
- Pocenie się
- Bóle głowy
- Zgaga
- Zmniejszenie masy ciała
- Ból brzucha
- Pobudzenie
- Uczucie zmęczenia lub osłabienia
- Złe samopoczucie ogólne
- Drżenie lub splątanie
- Zmniejszone łaknienie
- Koszmary nocne

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 100 pacjentów)

- Depresja
- Trudności w zasypianiu
- Omdlenia lub przypadkowe upadanie

- Zmiany w pracy wątroby

Rzadko (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Bóle w klatce piersiowej
- Wysypka, swędzenie
- Napady padaczkowe (drgawki)
- Choroba wrzodowa żołądka i jelit

Bardzo rzadko (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 10 000 pacjentów)

- Wysokie ciśnienie krwi
- Zakażenia układu moczowego
- Widzenie rzeczy, których nie ma (omamy)
- Zaburzenia rytmu serca takie, jak szybkie lub wolne bicie serca
- Krwawienia z przewodu pokarmowego – krew w kale lub wymiotach
- Zapalenie trzustki – do objawów należy silny ból w górnej części brzucha, często z nudnościami lub wymiotami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów – takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Gwałtowne wymioty, które mogą prowadzić do pęknięcia części przewodu pokarmowego łączącego jamę ustną z żołądkiem (przełyku)
- Odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynu)
- Zaburzenia czynności wątroby (zażółcenie skóry, zażółcenie białek oczu, nieprawidłowa ciemna barwa moczu lub niewyjaśnione nudności, wymioty, zmęczenie i utrata apetytu)
- Agresja, niepokój
- Nieregularne bicie serca

Pacjenci z otępieniem i z chorobą Parkinsona

U tych pacjentów niektóre działania niepożądane występują częściej. Mogą również wystąpić inne dodatkowe objawy:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Drżenie
- Omdlenie
- Przypadkowe upadki

Często (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Lęk
- Niepokój
- Wolne i szybkie bicie serca
- Trudności w zasypianiu
- Nadmierne wydzielanie śliny i odwodnienie
- Nieprawidłowe spowolnienie ruchów lub słaba kontrola nad ruchami
- Nasilenie objawów choroby Parkinsona lub wystąpienie podobnych objawów – takich jak sztywność mięśni, trudności w wykonywaniu ruchów dowolnych oraz osłabienie mięśni

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 100 pacjentów)

- Nieregularna czynność serca i słaba kontrola nad ruchami

Dodatkowe działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas stosowania systemów transdermalnych oraz roztworu doustnego:

Często (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Gorączka
- Ciężkie splątanie
- Nietrzymanie moczu

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż u 1 na 100 pacjentów)

- Niskie ciśnienie krwi
- Nadpobudliwość (wysoki poziom aktywności, niepokój)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Reakcje alergiczne w miejscu zastosowania plastra, takie jak pęcherze lub zapalenie skóry

W przypadku wystąpienia powyższych objawów, należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być potrzebna pomoc medyczna.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rivastigmine HEXAL

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Rivastigmine HEXAL po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce, etykiecie i tekturowym pudełku po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

Przechowywać w pozycji pionowej.

Roztwór doustny Rivastigmine HEXAL należy zużyć w ciągu 1 miesiąca od otwarcia butelki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rivastigmine HEXAL

- Substancją czynną leku jest rywastygmina. Każdy ml zawiera wodorowinian rywastygminy w ilości odpowiadającej 2 mg zasady rywastygminy.
- Pozostałe składniki to sodu benzoetan, kwas cytrynowy, sodu cytrynian, żółty barwnik chinolinowy WS (E104) i woda oczyszczona. Patrz punkt 2 „Rivastigmine Hexal zawiera sól kwasu benzoetanowego i sól”.

Jak wygląda lek Rivastigmine HEXAL i co zawiera opakowanie

Roztwór doustny Rivastigmine HEXAL jest dostępny w postaci przejrzystego, żółtego roztworu o objętości 50 ml lub 120 ml (2 mg/ml zasady rywastygminy), w butelce ze szkła oranżowego, z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci, osłonką piankową i korkiem zaopatrzoną w rurkę głęboko zanurzoną w butelce. Roztwór doustny jest pakowany ze strzykawką dozującą umieszczoną w plastikowym pojemniku.

Podmiot odpowiedzialny

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Niemcy

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Niemcy

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764,
08013 Barcelona
Hiszpania

Salutas Pharma GmbH
Otto-Von-Guericke-Allee 1, Barleben,
Saxony-Anhalt, 39179,
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens, Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: + 32 (0)2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: + 359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel.: + 36 1 430 2890
E-mail: info.hungary@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-14000 Praha 4 - Nusle
E-mail: office.cz@sandoz.com
Tel: +420 225 775 111

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Nederland

Sandoz BV
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 36 5241600
E-mail: info.sandoz-nl@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S

Tel: + 49 8024 908 0
E-mail: service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE-11312 Tallinn
Tel: +372 6652400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache Nº 56,
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: + 33 1 4964 4800

Ireland

Rowex Ltd.
Newtown
IE-Bantry Co. Cork
P75 V009
Tel: +353 27 50077

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: + 45 6369 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.a
Largo Umberto Boccioni 1
I-21040 Origgio (VA)
Tel: + 39 02 96541

Κύπρος

Π.Τ.Χατζηγεωργίου εταιρεία Ltd
Γιλντίζ31-3042 Λεμεσός

Danmark
Tlf: + 45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Hexal GmbH
Jakob-Lind-Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
Tel: +43 (0)1 480 56 03

Polska

Sandoz Polska Sp.z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL-02-672 Warszawa
Tel: + 48 22 549 15 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica, Lda.
Quinta da Fonte, Rua dos Malhões nº5,
Edifício Q56 D. Pedro I, Piso 0
2770-071 Paço de Arcos
Portugal
Tel: +351 211 964 000

România

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A,
Târgu Mureş, 540472
România
Tel: +40 21 310 44 30

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: + 386 1 5802111
E-mail: info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
SK-811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S/Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14

Τηλέφωνο: 00357 25372425
Φαξ: 00357 25376400
e-mail: hapanicos@cytanet.com.cy

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra Str. 33 – 29
LV-1010 Riga
Tel: + 371 67892006

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Branch Office
Lithuania
Seimyniskiu Str. 3A
LT-09312 Vilnius
Tel: + 370 5 2636037

DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: + 45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Ltd
Frimley Business Park
Frimley Camberley Surrey GU16 7SR
Tel: +44 1276 69 8020
E-mail: uk.drugsafety@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel: +38512353111
E-mail: upit.croatia@sandoz.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.